

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領（1998年9月）に準拠して作成

経口血糖降下剤
ダオニール[®]錠 1.25mg
ダオニール[®]錠 2.5mg
Daonil[®]

剤形	裸錠
規格・含量	ダオニール錠1.25mg： 1錠中に日局グリベンクラミド1.25mgを含有する ダオニール錠2.5mg： 1錠中に日局グリベンクラミド2.5mgを含有する
一般名	和名：グリベンクラミド（JAN） 洋名：Glibenclamide（JAN、INN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	承認年月日：2005年（平成17年）9月15日 薬価基準収載年月日：2005年（平成17年）12月16日 発売年月日： ダオニール錠1.25mg：1981年（昭和56年）9月1日 ダオニール錠2.5mg：1971年（昭和46年）10月11日
開発・製造・ 輸入・発売・提携・ 販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
担当者の連絡先 ・電話番号・FAX番号	

本 I F は 2017 年 3 月 作成 の 添付 文書 の 記載 に 基づき 作成 した。

I F 利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な医薬品の適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

目 次

I. 概要に関する項目	8. その他	8
1. 開発の経緯		1
2. 製品の特徴及び有用性		1
II. 名称に関する項目	V. 治療に関する項目	
1. 販売名	1. 効能又は効果	9
(1) 和名	2. 用法及び用量	9
(2) 洋名	3. 臨床成績	9
(3) 名称の由来	(1) 臨床効果	9
2. 一般名	(2) 臨床薬理試験：忍容性試験	9
(1) 和名(命名法)	(3) 探索的試験：用量反応検索試験	9
(2) 洋名(命名法)	(4) 検証的試験	9
3. 構造式又は示性式	1) 無作為化並行用量反応試験	9
4. 分子式及び分子量	2) 比較試験	9
5. 化学名(命名法)	3) 安全性試験	9
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4) 患者・病態別試験	9
7. CAS登録番号	(5) 治療的使用	10
	1) 使用成績調査・特別調査・市販 後臨床試験	10
	2) 承認条件として実施予定の内容 又は実施した試験の概要	10
III. 有効成分に関する項目	VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 有効成分の規制区分	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合 物群	11
2. 物理化学的性質	2. 薬理作用	11
(1) 外観・性状	(1) 作用部位・作用機序	11
(2) 溶解性	(2) 効力を裏付ける試験成績	11
(3) 吸湿性		
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	VII. 薬物動態に関する項目	
(5) 酸塩基解離定数	1. 血中濃度の推移・測定法	12
(6) 分配係数	(1) 治療上有効な血中濃度	12
(7) その他の主な示性値	(2) 最高血中濃度到達時間	12
3. 有効成分の各種条件下における安定 性	(3) 通常用量での血中濃度	12
4. 有効成分の確認試験法	(4) 中毒症状を発現する血中濃度	13
5. 有効成分の定量法	2. 薬物速度論的パラメータ	13
IV. 製剤に関する項目	(1) 吸収速度定数	13
1. 剤形	(2) バイオアベイラビリティ	13
(1) 剤形の区別及び性状	(3) 消失速度定数	13
(2) 製剤の物性	(4) クリアランス	14
(3) 識別コード	(5) 分布容積	14
2. 製剤の組成	(6) 血漿蛋白結合率	14
(1) 有効成分(活性成分)の含量	3. 吸収	14
(2) 添加物	4. 分布	14
3. 製剤の各種条件下における安定性	(1) 血液-脳関門通過性	14
4. 溶出試験	(2) 胎児への移行性	14
5. 製剤中の有効成分の確認試験法	(3) 乳汁中への移行性	14
6. 製剤中の有効成分の定量法	(4) 髄液への移行性	14
7. 容器の材質		

(5) その他の組織への移行性	15	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	27
5. 代謝	15	13. 過量投与	27
(1) 代謝部位及び代謝経路	15	14. 適用上及び薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	27
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の 分子種	16	15. その他の注意	28
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	16	16. その他	28
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	16		
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	16		
6. 排泄	16		
(1) 排泄部位	16		
(2) 排泄率	16		
(3) 排泄速度	17		
7. 透析等による除去率	17		
(1) 腹膜透析	17		
(2) 血液透析	17		
(3) 直接血液灌流	17		

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	18
2. 禁忌内容とその理由	18
3. 効能・効果に関連する使用上の注意 とその理由	19
4. 用法・用量に関連する使用上の注意 とその理由	19
5. 慎重投与内容とその理由	19
6. 重要な基本的注意とその理由及び処 置方法	20
7. 相互作用	22
(1) 併用禁忌とその理由	22
(2) 併用注意とその理由	22
8. 副作用	24
(1) 副作用の概要	24
1) 重大な副作用と初期症状	25
2) その他の副作用	25
(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査 値異常一覧	26
(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手 術の有無等背景別の副作用発現頻 度	26
(4) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	26
9. 高齢者への投与	27
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	27
11. 小児等への投与	27

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理	29
2. 毒性	30
(1) 単回投与毒性試験	30
(2) 反復投与毒性試験	30
(3) 生殖発生毒性試験	31
(4) その他の特殊毒性	31

Ⅹ. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限	32
2. 貯法・保存条件	32
3. 薬剤取扱い上の注意点	32
4. 承認条件	32
5. 包装	32
6. 同一成分・同効薬	32
7. 国際誕生年月日	32
8. 製造販売承認年月日及び承認番号	33
9. 薬価基準収載年月日	33
10. 効能・効果追加、用法・用量変更追 加等の年月日及びその内容	33
11. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	34
12. 再審査期間	34
13. 長期投与の可否	34
14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	34
15. 保険給付上の注意	34

Ⅺ. 文献

1. 引用文献	35
2. その他の参考文献	35

Ⅻ. 参考資料

主な外国での発売状況	36
------------	----

Ⅼ. 備考

その他の関連資料	37
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

グリベンクラミドはドイツ・ヘキスト社とベーリンガーマンハイム社の共同研究によって、8000種以上もの化合物の中から選びだされたスルホニルウレア系の経口血糖降下剤で、少量で有効な血糖降下作用を示す。

これらの成績を踏まえて西ドイツ（現ドイツ連邦共和国）では1969年2月に承認され、同4月に発売された。現在では世界90ヵ国以上で発売されている。

国内においては、日本ヘキスト（現 サノフィ株式会社）と山之内製薬の共同開発として1971年3月に2.5mg錠（ダオニール®2.5mg）が承認され、1972年2月に薬価収載された。その後1.25mgを含有する錠剤（ダオニール®1.25mg）が1978年8月に承認され、1981年9月に薬価収載された。

2005年9月には「医療事故防止」のための対応として、販売名変更が行われ、ダオニール®錠1.25mg、ダオニール®錠2.5mgが承認となり、同年12月に薬価収載された。

2. 製品の特徴及び有用性

1. 国内臨床の有効例中83%において、1日1回投与で血糖コントロールができた（承認用法は1日1～2回である）。
2. 安定した血糖の日内変動が得られる。
3. 食事に応じたインスリン分泌が得られる。
4. 脂質代謝を改善する。
5. 承認時迄の調査及び承認後の調査症例8,348例（昭和51年5月15日迄）において、副作用は357例（4.28%）に認められた。主な副作用は、低血糖又は低血糖症状210件（2.52%）、AST（GOT）・ALT（GPT）上昇57件（0.68%）、発疹8件（0.10%）、痒痒感7件（0.08%）、倦怠感7件（0.08%）、心窩部痛7件（0.08%）、めまい5件（0.06%）、下痢5件（0.06%）、悪心5件（0.06%）等であった。（再評価終了時）
なお、重大な副作用として、低血糖、無顆粒球症、溶血性貧血、肝炎、肝機能障害、黄疸が報告されている。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ダオニール[®]錠1.25mg ダオニール[®]錠2.5mg

(2) 洋名

Daonil[®] tablet 1.25mg Daonil[®] tablet 2.5mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

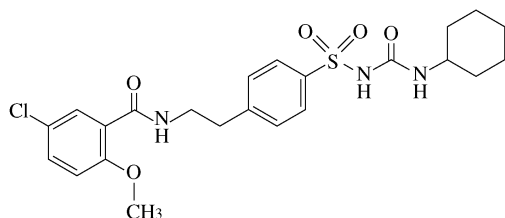
グリベンクラミド（JAN）

(2) 洋名（命名法）

Glibenclamide（JAN、INN）

Glyburide（USAN）

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

$C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$: 494.00

5. 化学名（命名法）

4-[2-(5-Chloro-2-methoxybenzoylamino) ethyl] (N-cyclohexylcarbamoyl)
benzenesulfonamide (IUPAC)

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：HB419

7. CAS 登録番号

10238-21-8

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 有効成分の規制区分

劇薬・処方箋医薬品

2. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～微帯黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

N, N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、クロロホルムにやや溶けにくく、メタノール又はエタノール（95）に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

吸湿性はない

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：169～174℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa=6.8±0.15

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

3. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ－１. グリベンクラミド各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	結果
60℃-75%RH	3、6、9、13ヵ月	変化なし
50℃-75%RH	3、6、9、13ヵ月	変化なし
37℃-75%RH	3、6、9、13ヵ月	変化なし
室温、室温、自然光	3、6、9、13ヵ月	変化なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

4. 有効成分の確認試験法

日局「グリベンクラミド確認試験」による。

5. 有効成分の定量法

日局「グリベンクラミド定量法」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別及び性状

表IV-1. ダオニール錠1.25mg・ダオニール錠2.5mgの外観

外形	色・剤型	直径 (mm)	厚さ (mm)	重量 (g)	識別 コード
ダオニール錠 1.25mg					
	白色・裸錠	6.0	2.2	0.08	SDF
ダオニール錠 2.5mg					
	白色・裸錠	(長)7.8 (短)4.0	2.2	0.08	LDY

(2) 製剤の物性

溶出試験

日本薬局方外医薬品規格第三部に適合した。

(3) 識別コード

ダオニール錠1.25mg : SDF

ダオニール錠2.5mg : LDY

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

ダオニール錠1.25mg : 1錠中に日局グリベンクラミド1.25mgを含有する。

ダオニール錠2.5mg : 1錠中に日局グリベンクラミド2.5mgを含有する。

(2) 添加物

ダオニール錠1.25mg・ダオニール錠2.5mg :

乳糖水和物、トウモロコシデンプン、部分アルファー化デンプン、タルク、ステアリン酸マグネシウムを含有する。

IV. 製剤に関する項目

3. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-2. ダオニール錠1.25mgの各種条件下における安定性

試験区分	保存形態	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	PTP	25±2°C/ 60±5%RH	36ヵ月	経時的に類縁物質の増加が認められたが、その他の試験項目においては変化が認められず、36ヵ月保存後においても全ての試験項目において規格に適合した。
加速試験	PTP	40±2°C/ 75±5%RH	6ヵ月	経時的に類縁物質の増加が認められたが、その他の試験項目においては変化が認められず、全ての試験項目において規格に適合した。

表IV-3. ダオニール錠2.5mgの各種条件下における安定性

試験区分	保存形態	保存条件	保存期間	結果
長期保存試験	PTP	25±2°C/ 60±5%RH	36ヵ月	経時的に類縁物質の増加が認められたが、その他の試験項目においては変化が認められず、36ヵ月保存後においても全ての試験項目において規格に適合した。
	ガラス瓶			
加速試験	PTP	40±2°C/ 75±5%RH	6ヵ月	経時的に類縁物質の増加が認められたが、その他の試験項目においては変化が認められず、全ての試験項目において規格に適合した。
	ガラス瓶			

4. 溶出試験

日本薬局方外医薬品規格第三部 溶出試験により試験を行うとき、これに適合する。

条件：回転数 50rpm

試験液 pH7.8リン酸水素二ナトリウム・クエン酸緩衝液

5. 製剤中の有効成分の確認試験法

本品を粉末とし、ゆるく加温したメタノールを加え、よく振り混ぜ、冷後遠心分離し、上澄液を試料とする。

日局「グリベンクラミド確認試験」に準拠する。

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤中の有効成分の定量法

本品 20 個以上をとり、その重量を精密に量り粉末とする。グリベンクラミド ($C_{23}H_{28}ClN_3O_5S$) 約 0.02g に対応する量を精密に量り、ゆるく加温したメタノール 40mL を加え冷後遠心分離し、上澄液を 200mL メスフラスコに移す。加温したメタノール 20mL ずつ用いて同様の操作を 3 回繰り返したのち、メタノールを加えて正確に 200mL とし、試料溶液とする。別に定量用グリベンクラミド*を 105℃ で 4 時間乾燥し、その約 0.02g を精密に量り、メタノールを加えて溶かし正確に 200mL とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液につき層長 10mm で波長 299nm における吸光度における吸光度 A_t 及び A_s を測定する。

$$\begin{aligned} & \text{1錠中グリベンクラミド (C}_{23}\text{H}_{28}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S) の量 (mg)} \\ & = \text{定量用グリベンクラミドの量 (mg)} \times \frac{A_t}{A_s} \times \frac{\text{平均重量}}{\text{試料採取量}} \end{aligned}$$

* 定量用グリベンクラミド：グリベンクラミドをメタノールで 2 回以上再結晶を行い、グリベンクラミド品質試験規格に適合し、かつ融点が 171℃ 以上、定量値 99.0% 以上を示すものをいう。

7. 容器の材質

[PTP]

シート：ポリ塩化ビニル、アルミニウム

バンド：オレフィン樹脂

ピロー：オレフィン樹脂

[瓶]

本体：ガラス

キャップ：ブリキ、ゴム

緩衝材：ポリウレタン

チューブ：ポリエチレン

8. その他

特になし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

インスリン非依存型糖尿病（ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。）

2. 用法及び用量

通常、1日量グリベンクラミドとして1.25mg～2.5mg を経口投与し、必要に応じ適宜増量して維持量を決定する。ただし、1日最高投与量は10mg とする。

投与方法は、原則として1回投与の場合は朝食前又は後、2回投与の場合は朝夕それぞれ食前又は後に経口投与する。

3. 臨床成績

(1) 臨床効果

承認申請時迄に、国内8施設において、総症例345例のインスリン非依存型（成人型）糖尿病患者を対象に臨床治験が実施された。有効率（有効以上）は、68.1%（235/345）であった^{1~9)}。

(2) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(3) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

該当資料なし

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(5) 治療的使用

1) 使用成績調査・特別調査・市販後臨床試験

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

スルホニル尿素薬

2. 薬理作用

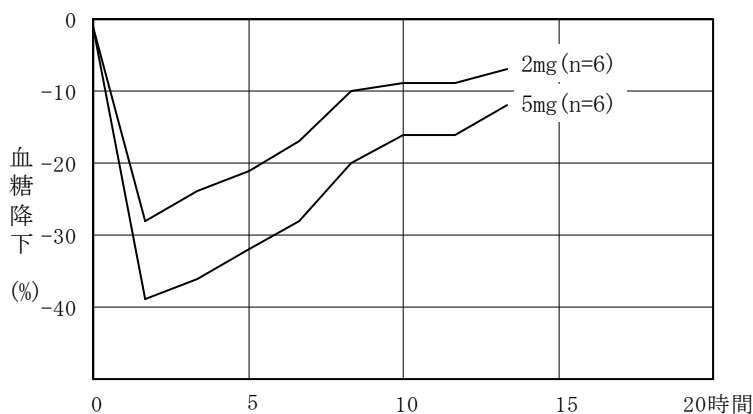
(1) 作用部位・作用機序

膵β細胞を刺激して、内因性インスリンの分泌を促進することにより、血糖降下作用を発現する。主に、ATP依存性のK⁺チャンネルの遮断による。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 血糖降下作用¹⁰⁾

健康成人（外国人）に2mg及び5mgのグリベンクラミドを単回経口投与した成績では、2時間で血糖値は最低を示し、投与前より各々30%、40%下降し12時間以上にわたって血糖降下作用を示した。



図VI-1. グリベンクラミド2mg、5mgを単回経口投与後の用量作用曲線（健康成人、外国人）

2. 脂質代謝に及ぼす影響¹¹⁾

正常ラット及びアロキサン糖尿ラットによる実験で、抗脂肪分解作用及び血中NEFA、トリグリセライドの低下が認められている。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間¹²⁾

健康成人男子（外国人）6例に¹⁴C-グリベンクラミド5mg を1回経口投与したときの最高血中濃度到達時間は2～4時間であった。

(3) 通常用量での血中濃度

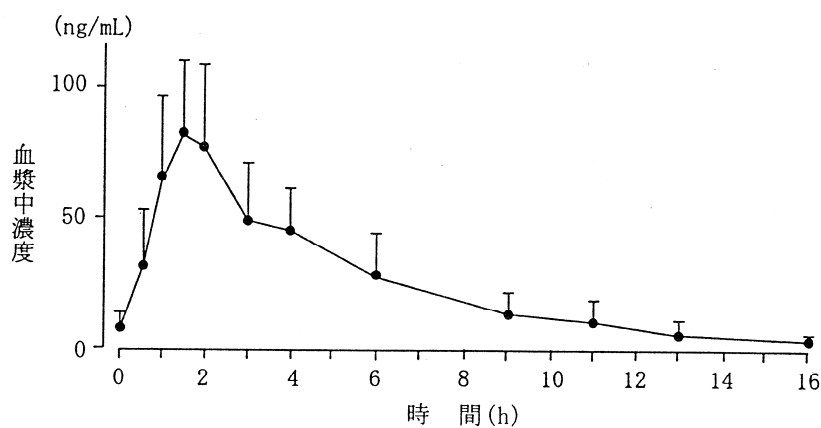
1. 患者における検討¹³⁾（単回投与）

腎・肝障害のない糖尿病患者（約2週間グリベンクラミドを服用している患者）12例にグリベンクラミド2.5mg を朝食10分前に単回経口投与したときのグリベンクラミドの血漿中濃度推移を示す。

表VII-1. グリベンクラミド2.5mg を単回投与したときの薬物動態学的パラメータ

Tmax	Cmax（平均値±SD）	半減期
1.5時間	82±27ng/mL	2.7時間

(n=12)



図VII-1. グリベンクラミド2.5mg を単回経口投与したときの血漿中グリベンクラミド濃度推移（平均値±SD）

VII. 薬物動態に関する項目

2. 健康成人における検討¹²⁾ (単回投与)

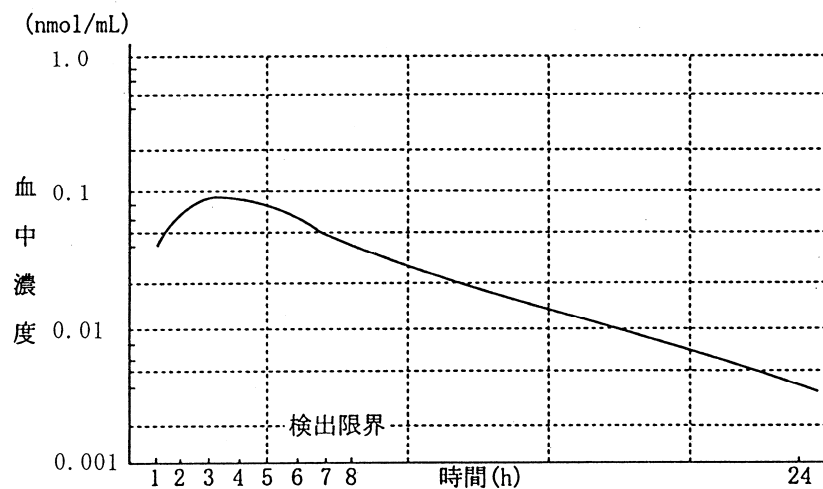
健康成人男子 (外国人) 6例に¹⁴C-グリベンクラミド5mg を単回経口投与したとき、下記の血中濃度の推移が得られ最高血漿中濃度は0.089nmol/mLであった。

表VII-2. グリベンクラミド5mg を単回経口投与したときの薬物動態学的パラメータ

投与量	T _{max}	C _{max} (平均値±SD)	半減期 (平均値)
5mg(0.065mg/kg)	2~4時間	0.089±0.008nmol/mL	4.8時間

グリベンクラミド0.1nmolはほぼ50ngに相当する。

(n=6)



図VII-2. グリベンクラミド5mg を単回経口投与したときの血中濃度推移 (平均値、外国人)

(4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 吸収速度定数

該当資料なし

(2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) クリアランス¹²⁾

健康成人男子（外国人）6例に¹⁴C-グリベンクラミド5mgを単回経口投与したときの主代謝産物 M₁の腎クリアランスは100mL/minであった。

(5) 分布容積¹²⁾

健康成人男子（外国人）4例に¹⁴C-グリベンクラミド1mgを静脈内投与したときの血中濃度推移から求めた分布容積は40Lであった。

(6) 血漿蛋白結合率¹²⁾

99%以上（ヒト血清蛋白 *in vitro*、外国人）

3. 吸収¹²⁾

健康成人男子（外国人）6例に¹⁴C-グリベンクラミド5mgを単回経口投与したとき、胃腸管から約45%が吸収されたと推定される。

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 胎児への移行性

該当資料なし

(3) 乳汁中への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

イヌ、ウサギ、ラットに¹⁴C-グリベンクラミドを0.2mg/kg 経口投与し、5時間後の各臓器内濃度を測定した時の分布を投与した放射能に対する%で示した¹⁴⁾。

表VII-3. ¹⁴C-グリベンクラミド (0.2mg/kg) を単回経口投与したときの組織内分布

	イヌ (n=3)	ウサギ (n=5)	ラット (n=5)
器官・組織・体液	分布 (%)		
胃腸管： 内容物	29	56	65
壁	21	6.6	8.9
腎	1.7	8.4	0.12
肝	15	10	19
胆汁	8.7	0.05	—
血液	10	5.8	1.3
脾	0.1	0.02	0.01
残存肢体	10	12	5.1
尿	1.5	3.0	0.3
計	97	102	100

(平均値)

5. 代謝

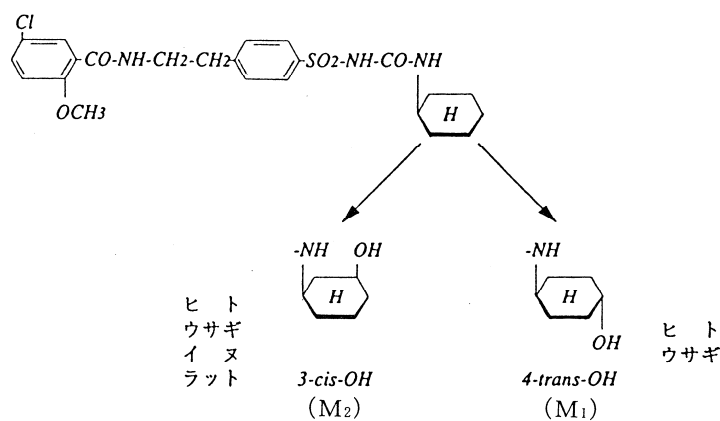
(1) 代謝部位及び代謝経路

1. 代謝部位¹⁵⁾

肝臓で代謝

2. 代謝経路¹²⁾

ヒトの体内においては肝臓において、シクロヘキシル基が水酸化され、代謝される。



図VII-3. 代謝産物

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

In vivo 及び *in vitro* 試験において、本剤は主に肝代謝酵素 CYP2C9及び CYP3A4により代謝されることが示唆された^{16,17)}。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

健康成人（外国人）8例にグリベンクラミドを3.5mg 経口、3.5mg 静脈内、代謝物 M₁を3.5mg 静脈内、代謝物 M₂を3.5mg 静脈内およびプラセボを静脈内投与の5剤のクロスオーバー試験を行ったところ、M₁および M₂の血糖降下作用は未変化体の血糖降下作用のそれぞれ～75%、～50%の活性を有すると推定される¹⁸⁾。

<参考>

ウサギに M₁、M₂を経口投与した時、代謝物の血糖降下作用はグリベンクラミドにくらべはるかに弱かった¹⁵⁾。

M₁：シクロヘキシル基の4位が水酸化（-OH）されたもの

M₂：シクロヘキシル基の3位が水酸化（-OH）されたもの

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位¹²⁾

肝臓、腎臓（外国人）

(2) 排泄率¹²⁾

健康成人男子（外国人）6例に¹⁴C-グリベンクラミド5mg を経口投与したとき、投与5日後までに95±2%が排泄され、そのうち尿中に23%、糞便中に72%が排泄された。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 排泄速度¹²⁾

健康成人男子（外国人）6例に¹⁴C-グリベンクラミド5mg を経口投与したとき、平均排泄量半減期は約10時間であり、投与後48～72時間でほとんどが尿、糞便中に排泄される。

表VII-4. グリベンクラミド5mg 単回経口投与時の尿、糞中の放射能比率（%）

投与後の時間	尿				糞 便			
	グリベンクラミド*	M ₁	M ₂	同定されていない化合物*	グリベンクラミド*	M ₁	M ₂	同定されていない化合物*
0～6	0	9.9	1.4	0.6	29	6.5	2.0	0
6～12	0	5.3	0.8	0.5				
12～24	0	1.8	0.5	0.2				
24～48	0	0.9	0.3	0.1	23	5.5	1.5	0
48～72					2.3	1.2	0.4	0
計	0	17.9	3.0	1.4	54.3	13.2	3.9	0

*この物質のRf値は0.18を示す。平均値。n=6。

展開剤は酢酸ブチル：イソプロパノール：水：濃アンモニア=30：50：12：25

M₁、M₂については「VII-5-(1). 代謝部位及び代謝経路の項目」15頁参照

7. 透析等による除去率

透析による除去は少ない¹⁹⁾。

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析²⁰⁾

2型糖尿病患者の腎機能正常群（4例）と週3回血液透析施行群（5例）に、グリベンクラミド3.0mg/日を単回経口投与した場合と、13日間反復投与した場合の血中濃度を比較した。その結果、各群の単回経口投与後と13日間反復投与後の血中半減期（ $t_{1/2}$ ）、最高血中濃度到達時間（ T_{max} ）に大きな差は認められなかった。

なお、本剤は重篤な腎機能障害のある患者は投与禁忌である。

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

重篤かつ遷延性の低血糖症を起こすことがある。用法及び用量、使用上の注意に特に留意すること。

<解説>

SU 剤による低血糖（症）は遷延しやすく、グルコースの静脈内注射などでいったん回復しても再び低血糖に陥ることが少なくない。また、SU 剤の効果は個人差が大きく、予想以上に患者の血糖が低下することがあるので注意すること。

2. 禁忌内容とその理由

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 重症ケトosis、糖尿病性昏睡又は前昏睡、インスリン依存型糖尿病（若年型糖尿病、ブリティル型糖尿病等）の患者 [インスリンの適用である。]
2. 重篤な肝又は腎機能障害のある患者 [低血糖を起こすおそれがある。]
3. 重症感染症、手術前後、重篤な外傷のある患者 [インスリンの適用である。]
4. 下痢、嘔吐等の胃腸障害のある患者 [低血糖を起こすおそれがある。]
5. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人 [「10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照]
6. 本剤の成分又はスルホンアミド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者
7. ボセンタンを投与中の患者 [「7. 相互作用」の項参照]

<解説>

1. 重症ケトosis、糖尿病性昏睡または前昏睡のような急性代謝失調の状態にあるものは、インスリン療法が絶対適応で経口糖尿病剤は無効とされている。また、インスリン依存型糖尿病（1型糖尿病、IDDM、若年型糖尿病、ブリティル型糖尿病等）は膵β細胞からインスリンがほとんど分泌されないため、β細胞に作用してインスリン分泌を促進するSU剤のような経口糖尿病剤は無効と考えられている。
2. 重篤な肝障害の場合には、肝グリコーゲン分解とインスリンの分解低下が認められるので、このような患者では、SU剤による低血糖を起こすおそれがある。SU剤は大部分が肝で代謝され、主に腎から排泄されるので、重篤な肝または腎機能障害がある患者では薬物動態に影響がでて一定した臨床効果が得られない上に重篤な副作用発現の危険性がある。進行した肝硬変や肝炎が活動期にあるもの、腎障害が進んだもの（BUN40以上、クレアチニン3.0以上）では、SU剤投与は適切でないと考えられ、インスリン治療を行うべきとされている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

3. 糖尿病患者の代謝調整は、感染を機に急速に悪化しコントロール困難になりやすいといわれているので、重症感染症ではインスリン療法が絶対的適応であり、経口糖尿病剤を投与することは危険である。また、手術や外傷等のストレスにより、副腎髄質からエピネフリン分泌が増加し、グリコーゲンおよび脂肪の分解が促進され、インスリン分泌が抑制される。次いで視床下部からの刺激により脳下垂体前葉から ACTH の分泌が生じ、副腎皮質ホルモンの分泌が増加する。コルチゾールは蛋白、アミノ酸からの糖新生を促進して高血糖を起こす方向に作用するので、手術前後や重篤な外傷のある糖尿病患者は、血糖コントロールが困難であり、経口血糖降下剤の投与は危険である。一般には、インスリン治療に切り替えるのが原則である。
4. 下痢や嘔吐の患者では、食物の吸収不全により、経口血糖降下剤を投与すると低血糖を起こすことがある。
5. 「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項目」27頁参照
6. SU 剤における一般的留意事項である。
7. 「VIII-7. 相互作用の項目」22頁参照

3. 効能・効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法・用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 肝又は腎機能障害のある患者
- (2) 次に掲げる低血糖を起こすおそれのある患者又は状態
 - 1) 肝又は腎機能障害
 - 2) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
 - 3) 栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
 - 4) 激しい筋肉運動
 - 5) 過度のアルコール摂取者
 - 6) 高齢者 [「9. 高齢者への投与」の項参照]
 - 7) 「7. 相互作用」の(2)の1)に示す血糖降下作用を増強する薬剤との併用

<解説>

1. 「VIII-2. 禁忌内容とその理由の項目」18頁参照
2. 以下の理由により、低血糖を起こすおそれがある。
 - (1) 「VIII-2. 禁忌内容とその理由の項目」18頁参照

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (2) 脳下垂体からは、成長ホルモン、副腎皮質刺激ホルモン、甲状腺刺激ホルモンが、また副腎からはエピネフリン（髄質）、グルココルチコイド（皮質）が分泌されている。これらのホルモンは血糖を上昇させるため、脳下垂体または副腎の機能が低下している状態では、低血糖を起こすおそれがある。
- (3) 食事量とくに糖質の摂取量が少なかったり、食事時間が遅れたり、あるいは間食をしなかったりすると低血糖の原因となる。
- (4) 予定外の仕事で労働量が多くなったときや、空腹時などに激しい運動をすると低血糖を起こすおそれがある。登山やマラソン等のように激しい運動を長時間行った後は、低血糖が起こりやすいのは当然であるが、長時間の運動の影響は、かなり長く続くので注意が必要である（「運動後遅発性低血糖」）。長時間の激しい運動では、筋肉や肝臓のグリコーゲンが大量に消費されて、運動後にかなりの量の糖質をとっても、吸収された糖分は消費されたグリコーゲンを貯える方にまわり、血糖値を回復する方向に向かわず、長時間低血糖が起こりやすい状態が続く。このような時には、十分に糖質を補給する必要がある。
- (5) アルコール大量摂取時、SU 剤の作用が増強し、低血糖が発現することがある。エタノールがブドウ糖の代謝を変化させ糖新生を抑制して、それ自身が血糖低下作用を有するためと考えられている。
- (6) 「VIII-9. 高齢者への投与の項目」27頁参照
- (7) 「VIII-7. 相互作用の項目(2)」22頁参照

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。
糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）を有する疾患があることに留意すること。
- (2) 適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。
- (3) 投与する場合には、少量より開始し、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、効果が不十分な場合には、速やかに他の治療法への切り替えを行うこと。
- (4) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、体重の推移、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。
- (5) **重篤かつ遷延性の低血糖**を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。

<解説>

1. 日本糖尿病学会の糖尿病診断基準検討委員会は、1999年に糖尿病の新分類と診断基準を公表している。糖尿病の臨床診断における手順は以下のとおりである。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

糖尿病の診断手順

臨床診断：

1. 空腹時血糖値 $\geq 126\text{mg/dL}$ 、75gOGTT 2時間値 $\geq 200\text{mg/dL}$ 、随時血糖値 $\geq 200\text{mg/dL}$ のいずれか（静脈血漿値）が、別の日に行った検査で2回以上確認できれば糖尿病と診断してよい*。
これらの基準値を超えても、1回の検査だけの場合には糖尿病型と呼ぶ。
2. 糖尿病型を示し、かつ次のいずれかの条件がみたされた場合は、1回だけの検査でも糖尿病と診断できる。
 - ①糖尿病の典型的症状（口渇、多飲、多尿、体重減少）の存在
 - ②HbA_{1c} $\geq 6.5\%$ **
 - ③確実な糖尿病網膜症の存在
3. 過去において上記の1. ないし 2. がみたされたことがあり、それが病歴などで確認できれば、糖尿病と診断するか、その疑いを持って対応する。
4. 以上の条件によって、糖尿病の判定が困難な場合には、患者を追跡し、時期をおいて再検査する。
5. 糖尿病の診断に当たっては、糖尿病の有無のみならず、分類（成因、代謝異常の程度）、合併症などについても把握するように努める。

疫学調査：糖尿病の頻度推定を目的とする場合は、1回の検査だけによる「糖尿病型」の判定を「糖尿病」と読み替えてもよい。なるべく75gOGTT 2時間値 $\geq 200\text{mg/dL}$ の基準を用いる。

検診：糖尿病を見逃さないことが重要である。スクリーニングには血糖値の指標のみならず、家族歴、肥満などの臨床情報も参考にする。

*ストレスのない状態での高血糖の確認が必要である。

1回目と2回目の検査法は同じである必要はない。1回目の判定が随時血糖値 $\geq 200\text{mg/dL}$ で行われた場合は、2回目は他の方法によることが望ましい。1回目の検査で空腹時血糖値が $126\sim 139\text{mg/dL}$ の場合には、2回目にはOGTTを行うことを推奨する。

**日本糖尿病学会グリコヘモグロビン標準化委員会の標準検体で補正した値

2. SU 剤は原則として、NIDDM 患者に十分な食事療法や運動療法を実施し、体重調整が得られてもなお高血糖が持続する場合にその使用を考慮する。
3. 経口血糖降下剤は、少量から投与を開始し、血糖コントロール状況をみながら漸増するのが原則である。投与後2週から1ヵ月毎に通院してもらい、経過観察し、定期的に諸検査（一般血液検査、生化学検査等）を実施する。2～3ヵ月程度観察して効果不十分な場合、増量あるいは他剤への切り替えまたは併用を行う。
4. 維持量に達した後も、コントロール指標（血糖値、HbA_{1c} 等）の定期的なチェック、体重変動、食事療法の励行に注意を払い、体重増加傾向があれば減量を考慮する。SU 剤投与中に、徐々に無効になる場合（二次無効）には、食事療法の乱れ、体重増加、不規則な服薬、感染症の併発、他疾患に対する薬剤投与（ステロイド等）などの再点検が必要である。
5. 低血糖は進行すると、言葉が出ない、おかしな振る舞いをする、うまく歩けないなどの症状がみられ、さらには意識を失い、けいれんを起こして昏睡に陥ることがある。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

本剤は主に肝代謝酵素 CYP2C9及び CYP3A4により代謝される。〔【VI. 薬物動態に関する項目】の項参照〕

(1) 併用禁忌とその理由

併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ボセンタン トラクリア	本剤との併用により、肝酵素値上昇の発現率が増加したとの報告がある。	本剤及びボセンタンは胆汁酸塩の排泄を阻害し、肝細胞内に胆汁酸塩の蓄積をもたらす。

<解説>

ボセンタンの、慢性心不全患者を対象とした海外臨床試験において、グリベンクラミドとの併用投与により、トランスアミナーゼ値上昇の発現率が増加したとの報告²¹⁾がある。ボセンタンが投与された244例のうち、ボセンタン単独投与例ではトランスアミナーゼ値上昇は13.6%（29/213例）であったのに対し、グリベンクラミドを併用した場合は29.0%（9/31例）に上昇したと記載されている。

肝酵素値上昇の発現機序について詳細は明らかではないが、動物実験において本剤及びボセンタンは胆汁酸塩の排泄を阻害し、肝細胞内に胆汁酸塩の蓄積をもたらすことが報告²⁰⁾されており、胆汁酸塩の肝細胞障害作用により肝障害が引き起こされる可能性が示唆されている。

(2) 併用注意とその理由

1. 血糖降下作用を増強する薬剤

①臨床症状

血糖降下作用の増強による低血糖症状（脱力感、高度の空腹感、発汗、動悸、振戦、頭痛、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣等）が起こることがある。

②措置方法

併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。特にβ-遮断剤と併用する場合にはプロプラノロール等の非選択性薬剤は避けることが望ましい。低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボクリボース等）との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

③薬剤名等：作用機序

薬剤名等	作用機序
インスリン製剤 ヒトインスリン 等	血中インスリン増大
ビグアナイド系薬剤 メトホルミン塩酸塩 ブホルミン塩酸塩	肝臓での糖新生抑制、腸管でのブドウ糖吸収抑制
チアゾリジン系薬剤 ピオグリタゾン	インスリン作用増強
α-グルコシダーゼ阻害剤 アカルボース ボグリボース 等	糖吸収抑制
DPP-4 阻害薬 シタグリプチンリン酸塩水和物 等	インスリン分泌促進、グルカゴン濃度低下
GLP-1受容体作動薬 リラグルチド 等	インスリン分泌促進、グルカゴン分泌抑制
SGLT2阻害剤 イブラグリフロジンL-プロリン トホグリフロジン水和物 等	尿中へのブドウ糖排泄促進
プロベネシド	腎排泄抑制
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	肝代謝抑制
サリチル酸剤 アスピリン サザピリン 等	血中蛋白との結合抑制、サリチル酸剤の血糖降下作用
プロピオン酸系消炎剤 ナプロキセン ロキソプロフェンナトリウム水和物 等	血中蛋白との結合抑制 [これらの消炎剤は蛋白結合率が高いので、血中に本剤の遊離型が増加して血糖降下作用が増強するおそれがある。]
アリアル酢酸系消炎剤 アンフェナクナトリウム水和物 ナブメトン 等	血中蛋白との結合抑制 [これらの消炎剤は蛋白結合率が高いので、血中に本剤の遊離型が増加して血糖降下作用が増強するおそれがある。]
オキシカム系消炎剤 ロルノキシカム 等	
β-遮断剤 プロプラノロール アテノロール ピンドロール 等	糖新生抑制、アドレナリンによる低血糖からの回復抑制、低血糖に対する交感神経症状抑制
モノアミン酸化酵素阻害剤	インスリン分泌促進、糖新生抑制
クラリスロマイシン	機序不明 左記薬剤が本剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。
サルファ剤 スルファメトキサゾール 等	血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制
クロラムフェニコール	肝代謝抑制
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン塩酸塩 ミノサイクリン塩酸塩 等	インスリン感受性促進
シプロフロキサシン レボフロキサシン水和物	機序不明
フィブラート系薬剤 クロフィブラート ベザフィブラート 等	血中蛋白との結合抑制、肝代謝抑制、腎排泄抑制
アゾール系抗真菌剤 ミコナゾール フルコナゾール 等	肝代謝抑制、血中蛋白との結合抑制
シベンズリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物	インスリン分泌促進が考えられている。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

2. 血糖降下作用を減弱する薬剤

①臨床症状

血糖降下作用の減弱による高血糖症状（嘔気・嘔吐、脱水、呼気のアセトン臭等）が起ることがある。

②措置方法

併用する場合には、血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。

③薬剤名等：作用機序

薬剤名等	作用機序
アドレナリン	末梢でのブドウ糖の取り込み抑制、肝臓での糖新生促進
副腎皮質ホルモン コルチゾン酢酸エステル ヒドロコルチゾン 等	肝臓での糖新生促進、末梢組織でのインスリン感受性低下
甲状腺ホルモン レボチロキシナトリウム水和物 乾燥甲状腺 等	腸管でのブドウ糖吸収亢進、グルカゴンの分泌促進、カテコールアミンの作用増強、肝臓での糖新生促進
卵胞ホルモン エストラジオール安息香酸エステル エストリオール 等	機序不明 コルチゾール分泌変化、組織での糖利用変化、成長ホルモンの過剰産生、肝機能の変化等が考えられる。
利尿剤 トリクロルメチアジド フロセミド 等	インスリン分泌の抑制、末梢でのインスリン感受性の低下
ピラジナミド	機序不明 血糖値のコントロールが難しいとの報告がある。
イソニアジド	糖質代謝の障害による血糖値上昇及び耐糖能異常
リファンピシン	肝代謝促進
ニコチン酸	肝臓でのブドウ糖の同化抑制
フェノチアジン系薬剤 クロルプロマジン フルフェナジン 等	インスリン遊離抑制、副腎からのアドレナリン遊離
フェニトイン	インスリンの分泌阻害
ブセレリン酢酸塩	機序不明 ブセレリン酢酸塩投与により、インスリン非依存型糖尿病患者が依存型になったとの報告が海外である。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時迄の調査及び承認後の調査症例8,348例（昭和51年5月15日迄）において、副作用は357例（4.28%）に認められた。

主な副作用は、低血糖又は低血糖症状210件（2.52%）、AST（GOT）・ALT（GPT）上昇57件（0.68%）、発疹8件（0.10%）、痒痒感7件（0.08%）、倦怠感7件（0.08%）、心窩部痛7件（0.08%）、めまい5件（0.06%）、下痢5件（0.06%）、悪心5件（0.06%）等であった。（再評価終了時）

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1) 重大な副作用と初期症状

1. **低血糖**…低血糖（初期症状：脱力感、高度の空腹感、発汗等）があらわれることがある。なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。
また、本剤の投与により低血糖症状（脱力感、高度の空腹感、発汗、動悸、振戦、頭痛、知覚異常、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣等）が認められた場合には通常はショ糖を投与し、 α -グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース等）との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。
また、低血糖は投与中止後、臨床的にいったん回復したと思われる場合でも数日間は再発することがある。
2. **無顆粒球症、溶血性貧血**…無顆粒球症、溶血性貧血があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
3. **肝炎、肝機能障害、黄疸**…AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTPの上昇等を伴う肝炎、肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

表Ⅷ－１．重大な副作用とその初期症状

重大な副作用	初期症状
低血糖	脱力感、高度の空腹感、発汗、寒気、動悸、手足のふるえ、目のちらつき
無顆粒球症	のどの痛み、体がだるい、口内炎、発熱
溶血性貧血	動悸、息切れ、体がだるい、疲れやすい、目や皮膚が黄色くなる、頭痛、めまい、食欲不振、発熱、尿が赤くなる
肝炎、肝機能障害、黄疸	体がだるい、食欲がない、皮膚や眼が黄色くなる、尿が黄色になる

2) その他の副作用

	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
血液	血小板減少		白血球減少
肝臓		AST(GOT)・ALT(GPT)上昇	
消化器			下痢、心窩部痛、便秘、悪心、食欲不振、胃部膨満感
過敏症 ^{注)}		発疹	痒痒感、光線過敏症等
精神神経系			めまい、倦怠感、眠気
その他	流涙、視力低下、浮腫		アルコール耐性低下、脱毛

注) 投与を中止するなど適切な処置を行うこと

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表VIII-2. 副作用発現状況一覧表

対象	時期	承認時迄 の調査	承認時以降の 調査(頻度報告) (昭和51年5月15日迄)	計
調査施設数 ①		8	886	894
調査症例数 ②		349	7,999	8,348
副作用発現症例数 ③		35	322	357
副作用発現件数 ④		—	—	—
副作用発現症例率 % (③/②×100)		10.03	4.03	4.28
副作用の種類	副作用の発現件数 (%)			
低血糖				
低血糖又は低血糖症状		31 (8.88)	179 (2.24)	210 (2.52)
眩暈		0	5 (0.06)	5 (0.06)
眠気		0	2 (0.03)	2 (0.02)
倦怠感		0	7 (0.09)	7 (0.08)
消化器系障害				
胃腸障害		2 (0.57)	23 (0.29)	25 (0.30)
下痢		0	5 (0.06)	5 (0.06)
心窩部痛		0	7 (0.09)	7 (0.08)
便秘		0	2 (0.03)	2 (0.02)
吐気		0	5 (0.06)	5 (0.06)
食欲不振		0	2 (0.03)	2 (0.02)
胃部膨満感		0	3 (0.04)	3 (0.04)
肝機能障害				
AST(GOT)・ALT(GPT)上昇		0	57 (0.71)	57 (0.68)
Al-P 上昇		0	3 (0.04)	3 (0.04)
その他				
発疹		0	8 (0.10)	8 (0.10)
じんましん		0	1 (0.01)	1 (0.01)
日光過敏性皮膚炎		0	1 (0.01)	1 (0.01)
痒痒感		1 (0.29)	6 (0.08)	7 (0.08)
脱毛		1 (0.29)	2 (0.03)	3 (0.04)
白血球減少		0	2 (0.03)	2 (0.02)
アルコール耐性低下		0	1 (0.01)	1 (0.01)
頭痛		0	1 (0.01)	1 (0.01)

(3) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(4) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

1. 「VIII-2. 禁忌内容とその理由」18頁参照

本剤の成分又はスルホンアミド系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者に対しては禁忌である。

2. 「VIII-8. 副作用」25頁参照

その他の副作用の過敏症：投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 高齢者への投与

高齢者では、生理機能が低下していることが多く、低血糖があらわれやすいので、少量から投与を開始し定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔スルホニルウレア系薬剤は胎盤を通過することが報告されており、新生児の低血糖、巨大児が認められている。また、動物実験（ラット）で催奇形性作用が報告されている。〕

(2) 授乳婦に投与する場合には授乳を避けさせること。〔他のスルホニルウレア系薬剤（トルブタミド）で母乳へ移行することが報告されている。〕

11. 小児等への投与

該当資料なし

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

徴候、症状：低血糖が起こることがある。〔「8. 副作用」の低血糖の項参照〕

処置：①飲食が可能な場合：ブドウ糖（5～15g）又は10～30gの砂糖の入った吸収のよいジュース、キャンディなどを摂取させる。

②意識障害がある場合：ブドウ糖液（50%20mL）を静注し、必要に応じて5%ブドウ糖液点滴により血糖値の維持を図る。

③その他：血糖上昇ホルモンとしてのグルカゴン投与もよい。

14. 適用上及び薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。

〔PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

15. その他の注意

- (1) スルホニルウレア系薬剤（トルブタミド1日1.5g）を長期間継続使用した場合、食事療法単独の場合と比較して心臓・血管系障害による死亡率が有意に高かったとの報告がある。
- (2) インスリン又は経口血糖下降剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。

16. その他

特になし

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

1. 一般薬理^{23, 24)}

表Ⅹ-1. 一般薬理試験

試験項目		使用動物	投与経路	投与量	結果
行動	自発運動	マウス	ip	100~1000 mg/kg	影響なし
	行動	ラット	iv	0.005~0.05 mg/kg	影響なし
				0.5~5mg/kg	5mg/kgで投与直後虚脱状況すぐ回復 0.5mg、5mg/kgで15分後に興奮、2~4時間後回復
ウレタン麻酔	マウス	ip	100~1000 mg/kg	ウレタン作用増強なし	
脳波	塩酸ツボクラリンで不動化	ネコ	iv	0.5~5mg/kg	影響なし
心電図	ヘキソバルビタール麻酔	イヌ	iv	0.2~0.4mg/kg	影響なし
	塩酸ツボクラリンで不動化	ネコ	iv	0.5mg/kg 5mg/kg	影響なし PQ、RR延長、Rの増高および減高、STの下降がみられたが120分後回復
血圧・呼吸・心拍数	ウレタン麻酔	ラット	iv	1~10μg/kg	呼吸・血圧：影響なし
				1~5mg/kg	呼吸：影響なし、血圧：一過性に上昇後10~16分間で回復
	非麻酔正常	ラット	po	8mg/kg	血圧：影響なし
	実験的高血圧	ラット	po	0.5~1mg/kg	血圧：影響なし
			po	20~80mg/kg	血圧：軽度降圧
	実験的高血圧	ウサギ	iv	0.1~0.5mg/kg	血圧・心拍数：影響なし
ヘキソバルビタール麻酔	イヌ	iv	0.2mg/kg	血圧：1~3分でわずかに上昇、その後わずかに低下	
		po	0.4mg/kg	血圧：1~3分でわずかに上昇、その後わずかに低下	
心臓	Langendorff法 剔出心	モルモット (<i>in vitro</i>)	還流液	10~50μg	10μgで影響なし。20~50μgで冠血流量減少を伴うnegative inotropic作用
耳介	耳介血管	ウサギ		0.0025~2.5mg	0.0025~0.25mgで影響なし。2.5mgで灌流量著明減少
腸管	Magnus法 剔出腸管	モルモット (<i>in vitro</i>)	単独	1~100μg	1μgで影響なし。10μgで若干の抑制。100μgで完全に停止、洗浄で回復
			アセチルコリン アトロピン ヒスタミン フェニラミン サリチレート 塩化バリウム パパバリン	0.1mg、5mg	0.1mgではすべて影響なし。5mgではアセチルコリン添加時、約50%抑制。ヒスタミン添加時約25%抑制。塩化バリウム添加時約75%抑制したがいずれも可逆的であった。それ以外は影響なし
子宮	Magnus法 剔出子宮	モルモット (<i>in vitro</i>)		0.1mg、5mg	0.1mgで自動運動抑制、5mgで抑制(可逆的)
精囊	Magnus法 剔出精囊	ラット (<i>in vitro</i>)		0.1mg、5mg	0.1mgで自動運動抑制、5mgで25~50%抑制(可逆的)
神経筋達	ウレタン麻酔	ネコ	iv	0.1~10mg/kg	影響なし
利尿作用	正常	ラット	po	50mg/kg	尿、Cl、Naの排泄、対照と有意差なし
	正常	イヌ	po	5mg/kg	尿、Cl、Naの排泄、対照と有意差なし
局所刺激	眼粘膜	ウサギ		0.5%	局所刺激作用なし
体温	直腸温	ウサギ	iv	0.005~5mg/kg	1回投与0.005~0.05mg/kgで影響なし。0.5~5mg/kg体温上昇、4時間以上持続
	直腸温	ウサギ	po	0.05~4mg/kg	対照と有意差なし(連続投与)
	直腸温	イヌ	po	0.08~20mg/kg	影響なし

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

2. 毒性

(1) 単回投与毒性試験^{25, 26)}

1回に投与しうる最大量（グリベンクラミド20g/kg）を経口投与した場合、絶食ラット・マウスで各1例が死亡したが、その他では一過性の自発運動の減少がみられたにすぎなかった。

表Ⅹ-2. グリベンクラミドの急性毒性（ラット、マウス）

	性	飽食群			22時間 絶食群		
		経口	腹腔内	皮下	経口	腹腔内	皮下
ラット	♂	>20	>12.5	>20	>20	>12.5	>20
	♀	>20	>10.7	>20	>20	>3.75	>20
マウス	♂	>20	>12.5	>20	>20	>12.5	>20
	♀	>20	>12.5	>20	>20	>5.9	>20

LD₅₀ (g/kg)

(2) 反復投与毒性試験^{26, 27)}

1. ラットの35日間反復投与毒性試験

SD ラットにグリベンクラミド1日2~2000mg/kg/日を経口投与した。一般症状、体重、血液学的検査では異常を認めず、生化学的検査では2000mg/kg/日投与群で AST (GOT)、ALT (GPT) および ALP の軽度上昇がみられた。組織学的検査では、200~2000mg/kg/日投与群に腓ラ氏島の肥大および腎尿細管上皮の石灰化変性がみられた。

2. ラットの6ヵ月間反復投与毒性試験

SD ラットにグリベンクラミド1日2~2000mg/kg/日を174~177日間経口投与した。一般症状、体重、摂餌量、血液学的所見では異常を認めず、生化学的検査では2000mg/kg/日投与群で ALP の上昇傾向がみられた。組織学的所見では、200~2000mg/kg/日投与群に腓ラ氏島の肥大および腎尿細管上皮の石灰化変性がみられた。

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

(3) 生殖発生毒性試験

1. 妊娠マウス・ラットにおける生殖発生毒性試験²⁸⁾

SD-JCL 系ラット及び ICR-JCL 系マウスを用い、ラットでは妊娠第6～15日、マウスでは妊娠第4～13日まで、グリベンクラミド2～2000mg/kg/日を経口投与した。ラットでは妊娠21日目、マウスでは妊娠18日目に帝王切開を行い、母体及び胎仔の観察を行った。また自然分娩により哺育実験を行った。

- (1) 総着床数、着床痕数、遺残胎盤数、生・死胎仔数および生仔の平均体重、平均身長、性比のいずれにおいてもグリベンクラミド投与群と対照群の間に有意な差はなかった。また自然分娩群でも分娩の異常は認められなかった。
- (2) 外形異常はマウス胎仔でグリベンクラミド2mg/kg/日投与群で多指症が2例（0.8%）、2000mg/kg/日投与群で口蓋裂が1例（0.4%）、無処置群で無尾が1例（0.4%）がみられたが、これらの奇形は発生頻度からみていずれも遺伝子的因子によると考えられる。従ってグリベンクラミドによると思われる外形異常は認められなかった。
- (3) 内臓奇形はラットの帝王切開群のグリベンクラミド最小投与群（2mg/kg/日）で腎臓の位置異常が1例（0.4%）にみられたが、その他のすべての投与群では認められなかった。
- (4) 骨格所見では、ラットの帝王切開群の大量投与群において、対照群に比し頸椎体の化骨がやや遅延の傾向が大であるが、マウスでは有意の差がなく、また哺育群では認められなかった。

2. 妊娠ラットにおける生殖発生毒性試験²⁹⁾

SD ラットの妊娠9日～14日にグリベンクラミド300mg/kg/日を経口投与したところ、胎仔に小眼球症あるいは無眼球症の奇形がみられた。なお、これらの奇形はインスリン投与群においてもみとめられている。

(4) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 取扱い上の注意等に関する項目

1. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年間（安定性試験結果に基づく）

2. 貯法・保存条件

室温保存

3. 薬剤取扱い上の注意点

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること。

4. 承認条件

特になし

5. 包装

ダオニール錠1.25mg： 100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

ダオニール錠2.5mg： 100錠 [10錠 (PTP) ×10]

500錠 [10錠 (PTP) ×50]

500錠 (バラ)

6. 同一成分・同効薬

同一成分：オイグルコン錠1.25mg、オイグルコン錠2.5mg（中外製薬）、等

同効薬：スルホニル尿素薬（グリクラジド、グリメピリド、アセトヘキサミド、
クロルプロパミド、グリクロピラミド）

7. 国際誕生年月日

1969年2月5日

X. 取扱い上の注意等に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2005年（平成17年）9月15日

承認番号：ダオニール錠1.25mg：21700AMX00026000

ダオニール錠2.5mg：21700AMX00027000

<参考：旧販売名>

	ダオニール1.25mg	ダオニール2.5mg
承認年月日	1978年（昭和53年）8月8日	1971年（昭和46年）3月2日
承認番号	15300AMZ00885000	14600AMZ00396000

9. 薬価基準収載年月日

2005年（平成17年）12月16日

<参考：旧販売名>

ダオニール1.25mg：1981年（昭和56年）9月1日

ダオニール2.5mg：1972年（昭和47年）2月1日

10. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

表X-1. 効能又は効果、用法及び用量の変更・追加

変更年月日	1972年8月1日	1978年8月8日*	1989年3月1日
効能又は効果	変更なし	成人型糖尿病（ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。）	インスリン非依存型糖尿病（ただし食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。）
用法及び用量	通常、1日量グリベンクラミドとして2.5mg から経口投与を開始し、必要に応じ適宜増量して維持量を決定する。 通常 ¹⁾ の維持量は1日2.5～5mg である。ただし、1日最高投与量は15mg とする。 投与方法は1日量5mg までは1回、それ以上の場合には1～2回に経口投与し、1回投与の場合は朝食後、2回投与の場合は朝夕それぞれ食後に経口投与する。	変更なし	通常、1日量グリベンクラミドとして1.25～2.5mg を経口投与し、必要に応じ適宜増量して維持量を決定する。ただし、1日最高投与量は10mg とする。 投与方法は、原則として1回投与の場合は朝食前又は後、2回投与の場合は朝夕それぞれ食前又は後に経口投与する。
変更理由	通常 ¹⁾ の維持量を明らかにするため。	同系薬剤の再評価結果と整合性をとるため。	再評価結果により変更。

*ダオニール1.25mg は1978年8月8日承認のため
1978年8月8日の変更が反映されて承認された。

_____ 下線部：変更・追加箇所

X. 取扱い上の注意等に関する項目

表 X-2. 販売名変更

変更年月日	変更内容
2005年（平成17年） 9月15日承認	「ダオニール®1.25mg」から「ダオニール®錠1.25mg」 「ダオニール®2.5mg」から「ダオニール®錠2.5mg」

11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再評価結果通知年月日：1989年（平成1年）3月1日

「X-10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容の項目」33頁参照

12. 再審査期間

該当しない

13. 長期投与の可否

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

ダオニール錠1.25mg : 3961003F1087

ダオニール錠2.5 mg : 3961003F2156

15. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- | | 資料請求番号 |
|---|-----------|
| 1) 小坂 樹徳 他 : 診断と治療 57 (6) : 1088-1094, 1969 | [DA_0024] |
| 2) 柳沼 道郎 他 : 糖尿病 12 (16) : 455-464, 1969 | [DA_0031] |
| 3) 小坂 樹徳 他 : 診断と治療 58 (5) : 857-860, 1970 | [DA_0026] |
| 4) 坂本 信夫 他 : 診療 22 (11) : 1857-1862, 1969 | [DA_0021] |
| 5) 葛谷 覚元 他 : 基礎と臨床 3 (11) : 1011-1014, 1969 | [DA_0030] |
| 6) 葛谷 覚元 他 : 基礎と臨床 3 (5) : 292-298, 1969 | [DA_0029] |
| 7) 繁田 幸男 他 : 診療と新薬 6 (9) : 1663-1667, 1969 | [DA_0020] |
| 8) 和田 正久 他 : 新薬と臨床 18 (7) : 903-906, 1969 | [DA_0022] |
| 9) 三村 悟郎 他 : 診療と新薬 6 (7) : 1209-1215, 1969 | [DA_0023] |
| 10) Schöffling K. : Therapiewoche 18 : 11-20, 1968 | [DA_0003] |
| 11) Stork H., et al. : Arzneim.-Forsch. 19 (8a) : 1373-1378, 1969 | [DA_0004] |
| 12) Rupp W., et al. : Arzneim.-Forsch. 19 (8a) : 1428-1434, 1969 | [DA_0002] |
| 13) 松田 文子 他 : 糖尿病 25 (3) : 213-220, 1982 | [DA_0001] |
| 14) Kellner H. M., et al. : Arzneim.-Forsch. 19 (8a) : 1388-1400, 1969 | [DA_0064] |
| 15) Heptner W., et al. : Arzneim.-Forsch. 19 (8a) : 1400-1404, 1969 | [DA_0136] |
| 16) Kirchheiner J., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 71 (4) : 286-296, 2002 | [DA_0326] |
| 17) Naritomi Y., et al. : Xenobiotica 34 (5) : 415-427, 2004 | [DA_0327] |
| 18) Rydberg T., et al. : Diabetes Care 17 (9) : 1026-1030, 1994 | [DA_0137] |
| 19) 渡邊 有三 他 : 臨床透析 11 (5) : 758-763, 1995 | [DA_0138] |
| 20) Brier M. E., et al. : Am. J. Kidney Dis. 29 (6) : 907-911, 1997 | [DA_0115] |
| 21) Dingemans J., et al. : Clin. Pharmacokinet. 43 (15) : 1089-1115, 2004 | [DA_0225] |
| 22) Fattinger K., et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 69 (4) : 223-231, 2001 | [DA_0158] |
| 23) Pfaff W., et al. : Arzneim.-Forsch. 19 (8a) : 1378-1381, 1969 | [DA_0139] |
| 24) 井田 昶 : 基礎と臨床 4 (6) : 1243-1250, 1970 | [DA_0140] |
| 25) 小林 孝好 他 : 応用薬理 4 (2) : 247-252, 1970 | [DA_0141] |
| 26) Mizukami K., et al. : Arzneim.-Forsch. 19 (8a) : 1413-1419, 1969 | [DA_0142] |
| 27) 水上 浩司 他 : 応用薬理 4 (2) : 253-269, 1970 | [DA_0143] |
| 28) 宮本 政樹 他 : 応用薬理 4 (2) : 271-283, 1970 | [DA_0144] |
| 29) Miyamoto M., et al. : Cong. Anom. 17 : 31-37, 1977 | [DA_0145] |

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

主な外国での発売状況

ダオニール錠は世界90カ国以上において既に承認・上市されており、主な発売国は以下の通りである。

国名	販売名
アメリカ	DIABETA
フランス	DAONIL
ドイツ	EUGLUCON
イタリア	DAONIL
スペイン	DAONIL
イギリス	DAONIL

XII. 備 考

その他の関連資料

特になし

